

Enteric coated pancreatic micropellets.

Publication number: EP0583726 (A2)

Publication date: 1994-02-23

Inventor(s): BOEDECKER BERND [DE]; HENNIGES FRIEDERIKE [DE]; KOELLN CLAUS-JUERGEN [DE]; KUHNOW GUENTHER [DE]; PESCHKE GUENTER-JOSEF [DE]; REHBURG MANFRED [DE]; SOBE ALWIN [DE]; STEMMLE BERTHOLD [DE] +

Applicant(s): KALI CHEMIE PHARMA GMBH [DE] +

Classification:

- international: A61K9/16; A61K9/36; A61K9/50; A61K38/54; A61K9/16; A61K9/30; A61K9/50; A61K38/43; (IPC1-7): A61K9/16; A61J3/07; A61K9/50; A61K37/54

- European: A61K9/16H6D; A61K9/16P4; A61K9/50H6F2

Application number: EP19930112848 19930811

Priority number(s): DE19924227385 19920819

Also published as:

EP0583726 (A3)
EP0583726 (B1)
ZA9305085 (A)
US5378462 (A)
SK279127 (B6)
MX9305029 (A1)
JP6172210 (A)
HU9500413 (A3)
HU211093 (B)
GR3021841 (T3)
ES2094431 (T3)
DK583726 (T3)
DE4227385 (A1)
CZ284266 (B6)
CA2101086 (A1)
CA2101086 (C)
AT145326 (T)

<< less

Cited documents:

EP0021129 (A2)
FR2313916 (A1)
EP0141607 (A2)
JP4187085 (A)
DE2923279 (A1)

Abstract of EP 0583726 (A2)

Micropellet cores which contain pancreatin and can be coated with an enteric film and which have a spherical or ellipsoidal shape, where the diameter of the sphere or the minor axis is in the range 0.7-1.4 mm, in particular 0.8-1.2 mm, and which have a particle size distribution in which at least 80 % of the micropellet cores have a ratio of the minor axis to the major axis in the range from 1:1 to 1:2, are described. Also described is a process for the production of these pancreatin micropellets.

.....
Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 583 726 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
20.11.1996 Patentblatt 1996/47

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 9/16**, A61K 38/46,
A61K 9/50, A61J 3/07

(21) Anmeldenummer: 93112848.2

(22) Anmeldetag: 11.08.1993

(54) Pankreatinmikropellets mit magensaftresistentem Überzug

Enteric coated pancreatic micropellets

Micropilules de pancréatine avec enrobage entérique

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT
SE

(30) Priorität: 19.08.1992 DE 4227385

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
23.02.1994 Patentblatt 1994/08

(73) Patentinhaber: Kali-Chemie Pharma GmbH
D-30173 Hannover (DE)

(72) Erfinder:
• Bödecker, Bernd
D-3000 Hannover 91 (DE)
• Henniges, Friederike
D-3300 Braunschweig (DE)
• Kölln, Claus-Jürgen
D-3057 Neustadt a. Rbge (DE)
• Kuhn timer, Günther
D-3057 Neustadt a. Rbge. (DE)

- Peschke, Günter-Josef
D-3000 Hannover 72 (DE)
- Rehb urg, Manfred
D-2841 Wagenfeld 2 (DE)
- Sobe, Alwin
D-3203 Sarstedt (DE)
- Stem m le, Berthold
D-3167 Burgdorf (DE)

(74) Vertreter: Lauer, Dieter, Dr.
Solvay Pharma Deutschland GmbH
Hans-Böckler-Allee 20
30173 Hannover (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A- 0 021 129 EP-A- 0 141 607
FR-A- 2 313 916

- DATABASE WPI Section Ch, Week 9233, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A12, AN 92-273642 & JP-A-4 187 085 (SHIONOGI & CO LTD) 3. Juli 1992

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 0 583 726 B1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft pankreatinhaltige mit einem magensaftresistenten Film überziehbare Mikropellets sowie deren Herstellung und derartige Pankreatinmikropellets enthaltende Arzneiformen.

Pankreatin ist ein Enzymgemisch mit amylolytischer, lipolytischer sowie proteolytischer Aktivität. Pankreatin kann als Arzneimittelwirkstoff zur Behandlung von Verdauungsstörungen bei Pankreas-Insuffizienz eingesetzt werden. Da Pankreatin gegenüber den Magensäften empfindlich ist, wird es vorzugsweise mit einem magensaftresistenten Film überzogen verabreicht, beispielsweise in Form von Kapseln, welche magensaftresistent überzogene Pankreatinpellets enthalten. Es ist wünschenswert, daß derartige magensaftresistent überzogene pankreatinhaltige Partikel möglichst klein sind, um einerseits eine gute Verteilung der Partikel in dem Speisebrei und eine ungehinderte Passage der Partikel durch den Pylorus zu gewährleisten und andererseits eine möglichst hohe Schüttdichte der Pankreatinpellets zu erreichen, um in den Kapseln eine möglichst große Menge Pankreatinpellets pro Kapselvolumen unterbringen zu können.

In dem Deutschen Patent Nr. 29 23 279 wird ein Verfahren zur Herstellung von Pankreatinpellets beschrieben, in welchem eine formbare Masse aus Pankreatin und organischen Lösungsmitteln auf einer Strangpresse extrudiert wird und das Extrudat in kantige Strangschnittlinge zerschnitten wird, welche durch Aufbaugranulation unter Zusatz von Pankreatinpulver abgerundet werden können.

Es wurde nun ein verbessertes Verfahren gefunden, mit welchem neue magensaftresistente filmüberzogene Pankreatinmikropellets mit einer hohen Schüttdichte und einer guten Passage durch den Pylorus gewährleistenden kleinen Partikelgröße hergestellt werden können.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher neue mit einem magensaftresistenten Film überziehbare Pankreatinmikropelletkerne mit einem Pankreatingehalt von 65-85, insbesondere 75-80 Gew.-%, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Schüttdichte von 0,6 g/ml bis 0,85 g/ml besitzen und daß sie im wesentlichen aus Pankreatin, Polyethylenglykol 4000 und dünnflüssigem Paraffin bestehen und auf 100 Gew.-Teile Pankreatin 15-50, insbesondere 20-30 Gew.-Teile Polyethylenglykol 4000 und 1,5-5, insbesondere 2-3 Gew.-Teile dünnflüssiges Paraffin enthalten und daß sie eine kugelige bis ellipsoide Gestalt haben, wobei der Kugeldurchmesser bzw. die kurze Achse im Bereich von 0,7-1,4 mm, insbesondere 0,8-1,2 mm liegt, und eine Partikelgrößenverteilung haben, bei der mindestens 80 % der Pankreatinmikropelletkerne ein Verhältnis von kurzer Achse zur langen Achse im Bereich von 1:1 bis 1:2 aufweisen.

Ferner betrifft die Erfindung magensaftresistente filmüberzogene Pankreatinpellets, welche aus den vor-

genannten Pankreatinmikropelletkernen und einem magensaftresistenten Filmüberzug bestehen.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der vorstehend beschriebenen mit einem magensaftresistenten Film überziehbaren Pankreatinmikropelletkernen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) 100 Gew.-Teile Pankreatin mit 15-50, insbesondere 20-30 Gew.-Teilen Polyethylenglykol 4000 und einer zur Erzielung einer extrudierbaren Konsistenz ausreichenden Menge eines niederen Alkohols, insbesondere Propan-2-ol, zu einer extrudierbaren Mischung vermischt

b) die extrudierbare Mischung in einer Strangpresse mit einer Lochmatrize mit einem zur Erreichung des vorstehend angegebenen Pelletkerndurchmesserbereiches geeigneten Lochdurchmesser, insbesondere einem Lochdurchmesser von 0,8-1,2 mm zu Strängen verpresst und der Presse Strangbruchstücke einer zur Überführung in ein Rundungsgerät geeigneten Länge entnimmt und

c) die Strangbruchstücke in ein Rundungsgerät überführt und darin unter Hinzufügung von 1,5-5, insbesondere 2-3 Gew.-Teilen dünnflüssigem Paraffin und 1,5-10, insbesondere 2-6 Gew.-Teilen Propan-2-ol, jeweils bezogen auf 100 Gew.-Teile Pankreatin, unter Bruchkanten rundenden Bedingungen zu Mikropelletkernen von kugelig bis ellipsoider Gestalt mit einer Partikelgrößenverteilung, bei der mindestens 80 % der Partikel ein Verhältnis von kurzer Achse zur langen Achse im Bereich von 1:1 bis 1:2 aufweisen, zerbricht und

d) die unter c) erhaltenen Mikropelletkerne bei Temperaturen im Bereich von 30-50 °C trocknet.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren werden Pankreatinmikropelletkerne, welche zur Herstellung von magensaftresistenten filmüberzogenen Pankreatinmikropellets anschließend auf an sich bekannte Weise mit einem magensaftresistenten Film überzogen werden können, erhalten. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wird das Pankreatin zunächst mit dem Polyethylenglykol sowie einem niederen Alkohol, vorzugsweise Propan-2-ol, zu einer extrudierbaren Mischung vermischt. Vorzugsweise werden auf 100 Gew.-Teile Pankreatin 25 (\pm 20 %) Gew.-Teile Polyethylenglykol 4000 eingesetzt. Das als Granulierflüssigkeit dienende Propan-2-ol, welches anschließend wieder verdunstet und/oder durch Trocknung entfernt wird, wird in solcher Menge zugesetzt, daß das Gemisch ausreichend angefeuchtet wird, um eine extrudierbare Masse zu ergeben. Im allgemeinen wird dies mit 10 - 30 Gew.-Teilen, vorzugsweise 15-25 Gewichtsteilen, Propan-2-ol bezogen auf 100 Gew.-Teile Pankreatin, erreicht. Gewünschtenfalls können der extrudierbaren Mischung auch weitere

bekannte pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe wie z.B. übliche Konservierungsmittel wie Parahydroxybenzoesäureester zugesetzt werden.

Die extrudierbare Mischung wird anschließend in einer an sich bekannten Strangpresse, welche mit einer Lochmatrize mit einem Lochdurchmesser im Bereich zwischen 0,8 und 1,2 mm versehen ist, auf an sich bekannte Weise extrudiert. Um zu vermeiden, daß die auftretende Kompressionswärme die Enzyme schädigt, kann die Kompressionswärme durch zusätzliche Kühlvorrichtungen an der Strangpresse abgeführt werden, und das zu extrudierende Gemisch kann gewünschtenfalls vorgekühlt werden. Der Maschinendurchsatz ist von der Größe des Extruders und der Pankreatinqualität abhängig. Übliche Maschinendurchsätze können so beispielsweise im Bereich von 15-150 kg/h liegen.

Die Querschnittsfestigkeit der aus der Lochmatrize austretenden Extrudatstränge ist gering genug, daß die Stränge noch in der Strangpresse von selbst in Strangbruchstücke mit einer für die Weiterführung in ein Rundungsgerät geeigneten Länge zerbrechen können. Andererseits ist die Querschnittsfestigkeit der Extrudatstränge hoch genug, daß kein zu starkes Zerbröseln unter Bildung eines unerwünscht hohen Feinanteils stattfindet. Gewünschtenfalls kann auch eine Steuerung der Bruchstücklänge dadurch erzielt werden, daß in der Strangpresse hinter der Lochmatrize eine Brech- oder Schneidvorrichtung für die Stränge angebracht wird.

Die Querschnittsfestigkeit der Strangbruchstücke ist derart, daß sie bei der Weiterbehandlung in einem Rundungsgerät, beispielsweise einem handelsüblichen Spheronizer, zu Partikeln der gewünschten Pelletgröße weiter zerbrechen. Die Länge der Strangbruchstücke ist für die Weiterverarbeitung in dem Rundungsgerät dabei unwesentlich. Um jedoch einen ungehinderten Zufluß der Strangbruchstücke in das Rundungsgerät zu gewährleisten, ist es zweckmäßig, wenn die Länge zumindest des Hauptanteiles der Strangbruchstücke 5 cm nicht überschreitet und vorzugsweise im Bereich zwischen 0,5 und 3 cm liegt, um ein stärkeres Verhaken der Strangbruchstücke untereinander und damit eine Störung der gleichmäßigen Überführung des Gutes in das Rundungsgerät zu vermeiden.

Die Behandlung der Strangbruchstücke in dem Rundungsgerät erfolgt auf an sich bekannte Weise. Hierbei werden die Strangbruchstücke in kleine Partikel weiter zerbrochen und diese gerundet, wobei man zu den Strangbruchstücken im Rundungsgerät gleichzeitig 1,5-5, insbesondere 2-3 Gew.-Teile dünnflüssiges Paraffin und eine zum Ausgleich der Verdunstung während der Verweilzeit im Rundungsgerät ausreichende Menge an Propan-2-ol im Bereich von 1,5-10, insbesondere 2-6 Gew.-Teilen, jeweils bezogen auf 100 Gew.-Teile Pankreatin, zufügt.

Die Querschnittsfestigkeit der Strangbruchstücke ist erstaunlicherweise derart, daß bei dem weiteren Zerbrechen in dem Rundungsgerät Partikel von kugelförmiger bis ellipsoider Gestalt mit einem sehr engen Partikelgrö-

Benspektrum entstehen, bei dem mindestens 80 % der gebildeten Partikel ein Verhältnis von kurzer Achse zur langen Achse von 1:1 bis 1:2 aufweisen. Auch die Ausrundung der Partikel ist zufriedenstellend.

Nach der Ausrundung werden die noch feuchten Rundpellets bei 30-50 °C, insbesondere bei 40 °C, in einer üblichen Trocknungsanlage, beispielsweise einem Hordenblechtrockner, getrocknet, um Propan-2-ol aus den Rundpellets weitgehend zu entfernen. Üblicherweise wird getrocknet, bis der Gehalt an Propan-2-ol in den Rundpellets kleiner gleich 1 % ist. Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden so auf problemlose Weise mit einem magensaftresistenten Film überziehbare Pankreatinmikropelletkerne erhalten.

Die erfindungsgemäße Kombination der Zusammensetzung der zu extrudierenden Mischung und des geringen Querschnitts der Extrudatstränge führt dazu, daß das beim Extrudieren auf der Strangpresse erhaltene Extrudat in Form von Strängen anfällt, deren Querschnittsfestigkeit genauso eingestellt ist, daß die Stränge eine ausreichende Teilungsbereitschaft besitzen, um in der Strangpresse in Strangbruchstücke mit einer zur Überführung in ein Rundungsgerät geeigneten Länge zerbrechen zu können und die Strangbruchstücke bei der Behandlung in einem Rundungsgerät weiter zu Partikeln zerbrechen, welche das vorstehend angegebene enge Partikelgrößenspektrum aufweisen und eine solche Konsistenz besitzen, daß sie bei der Behandlung in dem Rundungsgerät ausreichend gerundet werden können, so daß bei den gebildeten Pellets keine scharfen Kanten oder Höhlen bestehen bleiben, und sie anschließend problemlos mit einem Film überzogen werden können. Es ist überraschend, daß erfindungsgemäß ein Extrudat hergestellt wird, welches genau den Grad an Brüchigkeit aufweist, welcher bei der Weiterverarbeitung zu Mikropelletkernen der gewünschten Größe, welche gute Ausrundungseigenschaften besitzen, führt, ohne daß bei einer Strangpress-Agglomeration durch Lochmatrizen mit so geringem Durchmesser, bei welcher hohe Kompressionsdrücke auftreten, eine Schädigung der Enzym-Aktivität des Pankreatin auftritt, oder das Extrudat derart verhärtet wird, daß bei der anschließenden Behandlung in dem Rundungsgerät das Weiterzerbrechen der Strangbruchstücke bishin zu den gewünschten Mikropelletkerngrößen und die Abrundung der Bruchkanten wegen einer zu großen Härte des Materials behindert wäre und keine zufriedenstellende Formgebung mehr gelingen würde.

Das erfindungsgemäße Verfahren bietet somit den Vorteil, daß beim Strangpressen Strang-Agglomerate erhalten werden, welche ohne einen zusätzlichen Schneidvorgang zu Strangbruchstücken von zur Weiterverarbeitung geeigneter Länge zerbrechen können und diese sich ohne weiteren Arbeitsgang bei der anschließenden Behandlung in einem Rundungsgerät in Partikel der gewünschten Mikropelletgröße mit einem überraschend engen Partikelgrößenspektrum und guten Ausrundungseigenschaften weiterbrechen las-

sen. Dabei wird durch die Vermeidung von Feinanteilenfall und die Erzielung eines engen Partikelgrößenspektrums eine hohe Ausbeute an Mikropelletkernen erzielt. Trotz der geringen Lochdurchmesser der Lochmatrize kann eine hohe Pelletierleistung erreicht werden.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Pankreatinmikropelletkerne können auf an sich bekannte Weise mit einem magensaftresistenten Überzug versehen werden. Beispielsweise können die Pankreatinmikropelletkerne mit an sich bekannten magensaftresistenten Filmbildnern wie z. B. Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (= HPMCAS), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (=HPMCP), Celluloseacetatphthalat (=CAP) oder Polyvinylacetatphthalat (=PVAP) überzogen werden. Auch die an sich bekannten als Filmbildner üblichen Copolymere wie beispielsweise Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymerisate oder Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymerisate sind möglich. Die Filmbildner können dabei in den üblichen Anwendungsformen, z. B. als organische Lösungen oder organische oder wäßrige Dispersionen, gegebenenfalls unter Zusatz eines gebräuchlichen Weichmachers, auf die erfindungsgemäßen Pankreatinmikropelletkerne in an sich bekannten Befüllungsapparaturen, z. B. Kugelcoatern, aufgebracht werden.

Die erhaltenen magensaftresistenten filmüberzogenen Pankreatinmikropellets zeichnen sich durch eine hohe Schüttdichte, beispielsweise im Bereich von 0,6 g/ml bis 0,85 g/ml aus, dies ermöglicht es, das Füllgewicht pro Kapsel und damit deren Wirkstoffgehalt zu erhöhen.

Das nachfolgende Beispiel soll die Erfindung näher erläutern, ohne deren Umfang zu beschränken.

Beispiel

120 kg Pankreatin wurden in einem handelsüblichen Mischer mit 30 kg Polyethylenglykol 4000 gemischt und mit ca. 20 kg Propan-2-ol durchfeuchtet.

Die Mischung wurde durch eine Strangpresse (Extruder), welche mit einer Lochmatrize mit Bohrungen von 0,8 mm lichter Weite und einer dahinterliegenden Schneidvorrichtung ausgestattet war, gedrückt. Hierbei wurden Strangbruchstücke mit einer Stranglänge von bis zu 20 mm erhalten.

In Portionen von je ca. 15 kg wurden die Strangbruchstücke in einem Rundungsgerät (Typ Caleva) zerbrochen und zu sphärisch geformten Pellets ausgerundet, wobei man jeder Portion noch 300 g dünnflüssiges Paraffin und abhängig von der Verweilzeit im Rundungsgerät (3-6 Min.) noch ca. 300 bis 700 g Propan-2-ol zufügte.

Nach der Trocknung in einem handelsüblichen Horndblechrockner erhielt man als Ausbeute ca. 90 % an Pankreatinmikropelletkernen mit einem Durchmesser von 0,7 bis 1,4 mm, klassiert mit einem 0,7 mm-Sieb (Absiebung von Unterkorn < 0,7 mm) und einem 1,4 mm-Sieb (Absiebung von Überkorn > 1,4 mm), mit

einem Pankreatingehalt von ca. 78 %. Die Schüttdichte betrug 0,7 g/ml.

Anschließend wurden die Mikropelletkerne in einer üblichen Befüllungsapparatur mit einer Lösung aus Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (Typ HP55), Dibutylphthalat, dünnflüssigem Paraffin und Silikonöl (Dimethicone 1000) in Aceton auf an sich bekannte Weise magensaftresistent überzogen. Als Ausbeute erhielt man ca. 90 % magensaftresistente Pankreatinmikropellets, mit einem Durchmesser im Bereich von 0,7 bis 1,6 mm, klassiert mit einem 0,7 mm-Sieb (Absiebung von Unterkorn < 0,7 mm) und einem 1,6 mm-Sieb (Absiebung von Überkorn > 1,6 mm) mit einem Gehalt von ca. 60 % Pankreatin, bezogen auf die filmüberzogenen Mikropellets, und einer Schüttdichte von 0,8 g/ml.

Patentansprüche

1. Mit einem magensaftresistenten Film überziehbare Pankreatinmikropelletkerne mit einem Pankreatingehalt von 65-85, insbesondere 75-80 Gew.%, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Schüttdichte von 0,6 g/ml bis 0,85 g/ml besitzen und daß sie im wesentlichen aus Pankreatin, Polyethylenglykol 4000 und dünnflüssigem Paraffin bestehen und auf 100 Gew.-Teile Pankreatin 15-50, insbesondere 20-30 Gew.-Teile Polyethylenglykol 4000 und 1,5-5, insbesondere 2-3 Gew.-Teile dünnflüssiges Paraffin enthalten und daß sie eine kugelige bis ellipsoide Gestalt haben, wobei der Kugeldurchmesser bzw. die kurze Achse im Bereich von 0,7-1,4 mm, insbesondere 0,8-1,2 mm liegt, und eine Partikelgrößenverteilung haben, bei der mindestens 80 % der Pankreatinmikropelletkerne ein Verhältnis von kurzer Achse zur langen Achse im Bereich von 1:1 bis 1:2 aufweisen.
2. Magensaftresistente filmüberzogene Pankreatinpellets, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus Pankreatinmikropelletkernen gemäß Anspruch 1 und einem magensaftresistenten Filmüberzug bestehen.
3. Verfahren zur Herstellung von mit einem magensaftresistenten Film überziehbaren Pankreatinmikropelletkernen mit einem Pankreatingehalt von 65-85, insbesondere 75-80 Gew.%, dadurch gekennzeichnet, daß man
 - a) 100 Gew.-Teile Pankreatin mit 15-50, insbesondere 20-30 Gew.-Teilen Polyethylenglykol 4000 und einer zur Erzielung einer extrudierbaren Konsistenz ausreichenden Menge eines niederen Alkohols, insbesondere Propan-2-ol, zu einer extrudierbaren Mischung vermischt
 - b) die extrudierbare Mischung in einer Strangpresse mit einer Lochmatrize mit Lochdurchmesser von 0,8-1,2 mm zu Strängen verpresst

und der Presse Strangbruchstücke einer zur Überführung in ein Rundungsgerät geeigneten Länge entnimmt und

c) die Strangbruchstücke in ein Rundungsgerät überführt und darin unter Hinzufügung von 1,5-5, insbesondere 2-3 Gew.-Teilen dünnflüssigem Paraffin und 1,5-10, insbesondere 2-6 Gew.-Teilen Propan-2-ol, jeweils bezogen auf 100 Gew.-Teile Pankreatin, unter Bruchkanten rundenden Bedingungen zu Mikropelletkernen von kugelig bis ellipsoider Gestalt mit einer Partikelgrößenverteilung, bei der mindestens 80 % der Partikel ein Verhältnis von kurzer Achse zur langen Achse im Bereich von 1:1 bis 1:2 aufweisen, zerbricht und

d) die unter c) erhaltenen Mikropelletkerne bei Temperaturen im Bereich von 30-50 °C trocknet.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die der Strangpresse entnommenen Strangbruchstücke eine Länge von höchstens 5 cm, vorzugsweise im Bereich von 0,5-3 cm besitzen.
5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß in der Strangpresse die aus der Lochmatrize austretenden Stränge durch ein hinter der Lochmatrize befindliches Schneidgerät zerteilt werden.
6. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß in Verfahrensschritt a) Propan-2-ol in einer Menge von 10 bis 30 Gew.-Teilen, vorzugsweise 15-25 Gew.-Teilen, bezogen auf 100 Gew.-Teile Pankreatin zugemischt werden.
7. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die im Verfahrensschritt c) erhaltenen Pankreatinmikropelletkerne mit einem magensaftresistenten Film überzogen werden.

Claims

1. Pancreatin micropellet cores which can be coated with a gastric juice-resistant film and having a pancreatin content of 65-85, in particular 75-80, % by weight, characterised in that they have a bulk density of 0.6 g/ml to 0.85 g/ml and that they consist essentially of pancreatin, polyethylene glycol 4000 and highly liquid paraffin and contain, relative to 100 parts by weight of pancreatin, 15-50, in particular 20-30, parts by weight of polyethylene glycol 4000 and 1.5-5, in particular 2-3, parts by weight of highly liquid paraffin and in that they have a spherical to ellipsoidal shape, the sphere diameter or the minor axis being in the range from 0.7-1.4 mm, in

particular 0.8-1.2 mm, and have a particle size distribution in which at least 80% of the pancreatin micropellet cores have a ratio of the minor axis to the major axis in the range 1:1 to 1:2.

2. Gastric juice-resistant film-coated pancreatin pellets, characterised in that they consist of pancreatin micropellet cores according to Claim 1 and a gastric juice-resistant film coating.

3. Process for the production of pancreatin micropellet cores which can be coated with a gastric juice-resistant film and having a pancreatin content of 65-85, in particular 75-80, % by weight, characterised in that

a) 100 parts by weight of pancreatin are mixed with 15-50, in particular 20-30, parts by weight of polyethylene glycol 4000 and an amount of a lower alcohol, in particular propan-2-ol, adequate to achieve an extrudable consistency, to give an extrudable mixture,

b) the extrudable mixture is pressed in an extruding press containing a piercing die having a hole diameter of 0.8-1.2 mm to give extrudates, and extrudate fragments of a length suitable for transfer to a rounding apparatus are taken from the press and

c) the extrudate fragments are transferred to a rounding apparatus and broken up therein with the addition of 1.5-5, in particular 2-3, parts by weight of highly liquid paraffin and 1.5-10, in particular 2-6, parts by weight of propan-2-ol, in each case relative to 100 parts by weight of pancreatin, under conditions which round fracture edges, to give micropellet cores of spherical to ellipsoidal shape having a particle size distribution in which at least 80% of the particles have a ratio of the minor axis to the major axis in the range 1:1 to 1:2, and

d) the micropellet cores obtained in c) are dried at temperatures in the range 30-50°C.

4. Process according to Claim 3, characterised in that the extrudate fragments taken from the extruding press have a length of at most 5 cm, preferably in the range 0.5-3 cm.

5. Process according to Claim 3, characterised in that in the extruding press the extrudates emerging from the piercing die are divided by a cutting apparatus located after the piercing die.

6. Process according to Claim 3, characterised in that in process step a) propan-2-ol is admixed in an amount from 10 to 30 parts by weight, preferably 15-25 parts by weight, relative to 100 parts by weight of pancreatin.

7. Process according to Claim 3, characterised in that the pancreatin micropellet cores obtained in process step c) are coated with a gastric juice-resistant film.

Revendications

1. Noyaux de micropillules de pancréatine pour enrobage par un film résistant aux sucs gastriques avec une teneur en pancréatine de 65 à 85, en particulier 75 à 80 % en poids, caractérisés en ce qu'ils possèdent une masse volumique apparente de 0,6 à 0,85 g/ml, en ce qu'ils sont constitués en substance de pancréatine, de polyéthylène glycol 4000 et de paraffine fluide et contiennent, sur 100 parties en poids de pancréatine, 15 à 50, en particulier 20 à 30 parties en poids de polyéthylène glycol 4000 et 1,5 à 5, en particulier 2 à 3 parties en poids de paraffine fluide, et en ce qu'ils ont une forme sphérique ou ellipsoïdale, le diamètre des sphères ou l'axe court se situant dans la plage de 0,7 à 1,4 mm, en particulier de 0,8 à 1,2 mm, et ont une distribution de calibres particulières dans laquelle au moins 80 % des noyaux de micropillules de pancréatine présentent un rapport de l'axe court à l'axe long dans la plage de 1:1 à 1:2.
2. Micropillules de pancréatine enrobées d'un film résistant aux sucs gastriques, caractérisées en ce qu'elles sont constituées de noyaux de micropillules de pancréatine selon la revendication 1 et d'un enrobage par un film résistant aux sucs gastriques.
3. Procédé de préparation de noyaux de micropillules de pancréatine pour enrobage par un film résistant aux sucs gastriques avec une teneur en pancréatine de 65 à 85, en particulier de 75 à 80 % en poids, caractérisé par les étapes suivantes :

- a) on mélange 100 parties en poids de pancréatine avec 15 à 50, en particulier 20 à 30 parties en poids de polyéthylène glycol 4000 et avec une quantité, suffisante pour obtenir une consistance extrudable, d'un alcool inférieur, en particulier du propane-2-ol, pour former un mélange extrudable,
- b) on presse le mélange extrudable dans une boudineuse équipée d'une matrice perforée avec un diamètre des trous de 0,8 à 1,2 mm pour former des boudins et on retire de la boudineuse des fragments de boudins d'une longueur convenant à un transfert dans un appareil d'arrondissement, et
- c) on transfère les fragments de boudins dans un appareil d'arrondissement où, après addition de 1,5 à 5, en particulier 2 à 3 parties en poids de paraffine fluide et de 1,5 à 10, en particulier 2 à 6 parties en poids de propane-2-ol, respectivement par rapport à 100 parties en poids de

pancréatine, dans des conditions d'arrondissement des arêtes des fragments, ils sont fractionnés en noyaux de micropillules de forme sphérique à ellipsoïdale avec une distribution des calibres particulières dans laquelle au moins 80 % des particules présentent un rapport de l'axe court à l'axe long dans la plage de 1:1 à 1:2, et

d) on sèche les noyaux de micropillules obtenus sous c) à des températures de 30 à 50°C.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que les fragments de boudins retirés de la boudineuse ont une longueur au maximum de 5 cm, de préférence dans la plage de 0,5 à 3 cm.
5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que les boudins sortant de la matrice perforée, dans la boudineuse, sont fractionnés par un appareil de coupe se trouvant derrière la matrice perforée.
6. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que, dans l'étape a) du procédé, on ajoute du propane-2-ol en quantité de 10 à 30 parties en poids, de préférence 15 à 25 parties en poids par rapport à 100 parties en poids de pancréatine.
7. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que les noyaux de micropillules de pancréatine obtenus dans l'étape c) du procédé sont enrobés d'un film résistant aux sucs gastriques.



US005378462A

United States Patent [19]

Boedecker et al.

[11] **Patent Number:** **5,378,462**[45] **Date of Patent:** **Jan. 3, 1995**

[54] **PANCREATIN MICROPELLETS PREPARED WITH POLYETHYLENE GLYCOL 4000, PARAFFIN AND A LOWER ALCOHOL BY EXTRUSION AND ROUNDING**

[75] **Inventors:** Bernd Boedecker, Hannover; Friederike Henniges, Brunswick; Klaus-Juergen Koelln; Guenther Kuhnnow, both of Neustadt a. Rbge; Guenter-Josef Peschke, Hanover; Manfred Rehburg, Wagenfeld; Alwin Sobe, Sarstedt; Berthold Stemmler, Burgdorf, all of Germany

[73] **Assignee:** Kali-Chemie Pharma GmbH, Hanover, Germany

[21] **Appl. No.:** 109,051

[22] **Filed:** Aug. 19, 1993

[30] **Foreign Application Priority Data**

Aug. 19, 1992 [DE] Germany 4227385

[51] **Int. Cl.⁶** A61K 37/62; A01N 25/34; C12N 11/08; C12N 11/18

[52] **U.S. Cl.** 424/94.29; 424/408; 435/175; 435/177; 435/180; 435/182

[58] **Field of Search** 435/175, 177, 180, 182; 424/94.21, 408

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,079,125 3/1978 Sipos 424/32
4,280,971 7/1981 Wischniewski et al. 264/15

5,068,110 11/1991 Fawzi et al. 424/461
5,219,572 6/1993 Sivaramakrishnan et al. 424/438
5,225,202 7/1993 Hodges et al. 424/480

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

21129 1/1981 European Pat. Off. .
141607 5/1985 European Pat. Off. .
2313916 1/1977 France .

OTHER PUBLICATIONS

Derwent Abstract of JP 4-187,085.

Primary Examiner—David M. Naff

Attorney, Agent, or Firm—Evenson, McKeown, Edwards & Lenahan

[57] **ABSTRACT**

Pancreatin-containing micropellet cores which can be coated with a gastric juice-resistant film are prepared by extruding a mixture containing pancreatin, polyethylene glycol 4000 and a lower alcohol such as propan-2-ol to produce extrudates which break by themselves into fragments, rounding the fragments with the addition of highly liquid paraffin and drying. Propan-2-ol may be present with the paraffin during rounding. The micropellet cores contain 65–85% pancreatin, and have a bulk density of 0.6 g/ml to 0.85 g/ml, a spherical to ellipsoidal shape with a minor axis in the range of 0.7–1.4 mm and a particle size distribution in which at least 80% of the micropellet cores have a minor axis to major axis ratio in the range from 1:1 to 1:2.

16 Claims, No Drawings

PANCREATIN MICROPELLETS PREPARED WITH POLYETHYLENE GLYCOL 4000, PARAFFIN AND A LOWER ALCOHOL BY EXTRUSION AND ROUNDING

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to pancreatin-containing micropellets which can be coated with a gastric juice-resistant film and to their production and to pharmaceutical forms containing pancreatin micropellets of this type.

Pancreatin is an enzyme mixture having amylolytic, lipolytic and proteolytic activity. In cases of pancreatic insufficiency, pancreatin can be employed as a pharmaceutically active compound for treating digestive disorders. Since pancreatin is sensitive to gastric juices, it is preferably administered coated with a gastric juice-resistant film, for example in the form of capsules which contain pancreatin pellets coated in a gastric juice-resistant manner. It is desirable that pancreatin-containing particles of this type coated in a gastric juice-resistant manner be as small as possible in order on the one hand to assure a good distribution of the particles in the chyme and an unhindered passage of the particles through the pylorus and on the other hand to achieve a bulk density of the pancreatin pellets which is as high as possible in order to be able to accommodate as many pancreatin pellets as possible in the capsules per unit of capsule volume.

German Patent No. DE 2,923,279 describes a process for producing pancreatin pellets in which a moldable mass of pancreatin and organic solvents is extruded in an extruding press, and the extrudate is cut up into angular extrudate cuttings which can be rounded off by pelletization with the addition of pancreatin powder.

There remained a need, however, for improved pancreatin micropellets having a high bulk density and a small particle size.

SUMMARY OF THE INVENTION

It is therefore the object of the invention to provide pancreatin micropellets which have a high bulk density and a small particle size.

Another object of the invention is to provide pancreatin micropellets which can be coated with a gastric juice-resistant coating.

It is also an object of the invention to provide an improved process for producing pancreatin micropellets.

These and other objects of the invention are achieved by providing a pancreatin micropellet core which can be coated with a gastric juice-resistant film, the micropellet core having a pancreatin content of 65–85 wt-% and a bulk density of 0.6 g/ml to 0.85 g/ml; consisting essentially of 100 parts by weight pancreatin, from 15 to 50 parts by weight polyethylene glycol 4000 and from 1.5 to 5 parts by weight of highly liquid paraffin, and having a spherical to ellipsoidal shape with a minimum diameter in the range from 0.7–1.4 mm, and a particle size distribution in which at least 80% of the particles have a minor axis to major axis ratio in the range from 1:1 to 1:2.

In accordance with a further aspect of the invention, the objects are also achieved by providing a process for producing pancreatin micropellet cores which can be coated with a gastric juice-resistant film and having a

pancreatin content of 65–85 wt-%, comprising the steps of:

- a) mixing 100 parts by weight of pancreatin with from 15 to 50 parts by weight of polyethylene glycol 4000 and a sufficient amount of a lower alcohol to achieve an extrudable consistency, to form an extrudable mixture,
- b) pressing the extrudable mixture in an extruding press containing a piercing die having a hole diameter of 0.8–1.2 mm to form extrudates, and collecting extrudate fragments of a length suitable for transfer to a rounding apparatus, and
- c) transferring the collected extrudate fragments to a rounding apparatus and breaking up the transferred fragments in said rounding apparatus with the addition of from 1.5 to 5 parts by weight of liquid paraffin and from 1.5 to 10 parts by weight of propan-2-ol, per 100 parts by weight of pancreatin, under conditions which round off fracture edges, to form micropellet cores having a spherical to ellipsoidal shape and a particle size distribution in which at least 80% of the particles have a minor axis to major axis ratio in the range from 1:1 to 1:2, and
- d) drying the micropellet cores obtained in step c) at a temperature in the range from 30° to 50° C.

DETAILED DESCRIPTION OF PREFERRED EMBODIMENTS

An improved process has now been found with which novel gastric juice-resistant film-coated pancreatin micropellets can be produced having a high bulk density and a small particle size assuring good passage through the pylorus.

The present invention therefore relates to novel pancreatin micropellet cores which can be coated with a gastric juice-resistant film and having a pancreatin content of 65–85, in particular 75–80, % by weight, characterized in that they have a bulk density of 0.6 g/ml to 0.85 g/ml and in that they consist essentially of pancreatin, polyethylene glycol 4000 and highly liquid paraffin and contain, relative to 100 parts by weight of pancreatin, 15–50, in particular 20–30, parts by weight of polyethylene glycol 4000 and 1.5–5, in particular 2–3, parts by weight of highly liquid paraffin and in that they have a spherical to ellipsoidal shape, the sphere diameter or the minor axis being in the range 0.7–1.4 mm, in particular 0.8–1.2 mm, and have a particle size distribution in which at least 80% of the pancreatin micropellet cores have a ratio of the minor axis to the major axis in the range from 1:1 to 1:2.

The invention further relates to gastric juice-resistant film-coated pancreatin pellets which consist of the aforementioned pancreatin micropellet cores and a gastric juice-resistant film coating.

The invention furthermore relates to a process for the production of the pancreatin micropellet cores described above which can be coated with a gastric juice-resistant film, characterized in that

- a) 100 parts by weight of pancreatin and mixed with 15–50, in particular 20–30, parts by weight of polyethylene glycol 4000 and an amount of a lower alcohol, in particular propan-2-ol, sufficient for achieving an extrudable consistency, to give an extrudable mixture,
- b) the extrudable mixture is pressed in an extruding press containing a piercing die having a hole diameter suitable for achieving the aforementioned pellet-core diameter range, in particular a hole diame-

- ter of 0.8–1.2 mm, to give extrudates, and extrudate fragments of a length suitable for transfer to a rounding apparatus are taken from the press and
- c) the extrudate fragments are transferred to a rounding apparatus and broken up therein with addition of 1.5–5, in particular 2–3, parts by weight of highly liquid paraffin and 1.5–10, in particular 2–6, parts by weight of propan-2-ol, in each case relative to 100 parts by weight of pancreatin, under conditions which round fracture edges, to give micropellet cores of spherical to ellipsoidal shape having a particle size distribution in which at least 80% of the particles have a ratio of the minor axis to the major axis in the range 1:1 to 1:2, and
 - d) the micropellet cores obtained in c) are dried at temperatures in the range 30°–50° C.

Pancreatin micropellet cores are obtained by the process according to the invention which can subsequently be coated with a gastric juice-resistant film in a known manner to produce gastric juice-resistant film-coated pancreatin micropellets. In the process according to the invention, the pancreatin is first mixed with the polyethylene glycol and a lower alcohol, preferably propan-2-ol, to give an extrudable mixture. Preferably, 25 ($\pm 20\%$) parts by weight of polyethylene glycol 4000 are employed relative to 100 parts by weight of pancreatin. The propan-2-ol used as granulating liquid, which is then evaporated again and/or removed by drying, is added in an amount such that the mixture is sufficiently moistened in order to yield an extrudable mass. In general, this is achieved using 10–30 parts by weight, preferably 15–25 parts by weight, of propan-2-ol relative to 100 parts by weight of pancreatin.

If desired, other known pharmaceutically customary adjuvants such as, e.g., customary preservatives such as parahydroxybenzoic acid esters, can also be added to the extrudable mixture.

The extrudable mixture is then extruded in a known manner in a known extruding press, which is fitted with a piercing die having a hole diameter in the range from 0.8 to 1.2 mm. In order to avoid damage to the enzymes which could result from the heat of compression which arises during the extrusion, the heat of compression can be dissipated by additional cooling devices on the extruding press, and the mixture to be extruded can be pre-cooled, if desired. The machine throughput depends on the size of the extruder and on the pancreatin quality. Typical machine throughputs may range, for example, from 15 to 150 kg per hour.

The cross-sectional strength of the extrudates emerging from the piercing die is small enough that the extrudates can be broken up by themselves while still in the extruding press into extrudate segments having a length suitable for transfer to a rounding apparatus. On the other hand, the cross-sectional strength of the extrudates is high enough that excessive crumbling and formation of an undesirably high fines content does not occur. If desired, the fragment length can be controlled by mounting a breaking or cutting device for the extrudates in the extruding press after the piercing die.

The cross-sectional strength of the extrudate fragments is such that on further treatment in a rounding apparatus, for example a commercially available spheronizer, they break up further to give particles of the desired pellet size. In this case, the length of the extrudate fragments is not critical for further processing in the rounding apparatus. However, in order to assure an unhindered supply of the extrudate fragments to the

rounding apparatus, it is desirable that the length of at least the main portion of the extrudate fragments does not exceed 5 cm, and is preferably in the range between 0.5 and 3 cm, in order to avoid a greater locking together of the extrudate fragments with one another and thus a disturbance in the uniform transfer of the material to the rounding apparatus.

The extrudate fragments are treated in the rounding apparatus in a known manner. In this process, the extrudate fragments are further broken up into small particles and these are rounded. For each 100 parts by weight of pancreatin, from 1.5 to 5, in particular from 2 to 3, parts by weight of highly liquid paraffin and an amount of propan-2-ol, sufficient to compensate for evaporation during the residence time in the rounding apparatus are simultaneously added to the extrudate fragments in the rounding apparatus. The amount of propan-2-ol added per 100 parts by weight of pancreatin may be in the range from 1.5 to 10, in particular from 2 to 6, parts by weight.

Surprisingly, the cross-sectional strength of the extrudate fragments is such that, on further breaking up in the rounding apparatus, particles with a spherical to ellipsoidal shape having a very narrow particle size spectrum result, in which at least 80% of the particles formed have a minor axis to major axis ratio of 1:1 to 1:2. The rounding-off of the particles is also satisfactory.

After rounding-off, the still moist round pellets are dried at 30°–50° C., in particular at 40° C., in a conventional drying unit, for example a shelf dryer, in order to substantially remove propan-2-ol from the round pellets. Drying is customarily carried out until the propan-2-ol content in the round pellets is less than or equal to 1%. Pancreatin micropellet cores which can be coated with a gastric juice-resistant film can thus be obtained in a problem-free manner by means of the process according to the invention.

The combination, according to the invention, of the composition of the mixture to be extruded and the small cross-section of the extrudates leads to the result that the extrudate obtained when extruding in the extruding press is produced in the form of extrudates whose cross-sectional strength is precisely adjusted so that the extrudates have an adequate susceptibility to division in order to be able to break up in the extruding press into extrudate fragments having a length suitable for transfer to a rounding apparatus and when the extrudate fragments are treated in the rounding apparatus, they break up further to give particles which exhibit the aforementioned narrow particle size spectrum and which have a consistency such that they can be adequately rounded during treatment in the rounding apparatus so that no sharp edges or cavities remain on the resulting pellets, and they can then be coated with a film without any difficulty. It is surprising that according to the invention an extrudate is produced which has exactly the right degree of brittleness so that further processing results in micropellet cores of the desired size, which have good rounding properties. It is also highly surprising that micropellet cores can be produced without any damage to the enzyme activity of the pancreatin occurring in the case of extruding press agglomeration as a result of piercing dies having so small a diameter, in which high compression pressures occur, and without the extrudate being hardened in such a way that when the extrudate is subsequently treated in the rounding apparatus, the further break up of the fragments into the desired micropellet core sizes and the rounding-off of

the fracture edges being prevented by the material becoming too hard so that satisfactory shaping would no longer take place.

The process according to the invention thus offers the advantage that during extrusion pressing, extrudate agglomerates are obtained which can break up without an additional cutting operation to give extrudate fragments of suitable length for further processing and these can be further broken into particles of the desired micropellet size having a surprisingly narrow particle size spectrum and good rounding-off properties during subsequent treatment without a further process step. At the same time, a high yield of micropellet cores is achieved by avoiding production of a fines content and by the achievement of a narrow particle size spectrum. Despite the small hole diameters of the piercing die, a high pelletizing efficiency can be achieved.

The pancreatin micropellet cores obtained according to the invention can be provided with a gastric juice-resistant coating in a known manner. For example, the pancreatin micropellet cores can be coated with known gastric juice-resistant film-forming agents such as, e.g., hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (=HPMCAS), hydroxypropylmethylcellulose phthalate (=HPMCP), cellulose acetate phthalate (=CAP) or polyvinyl acetate phthalate (=PVAP). Copolymers known as customary film-forming agents such as, for example, methacrylic acid/methyl methacrylate copolymers or methacrylic acid/ethyl acrylate copolymers, and also be used. The film-forming agents can be applied to the pancreatin micropellet cores according to the invention using known types of film-coating apparatus, e.g. coaters, in the customary use forms, e.g. as organic solutions or organic or aqueous dispersions, optionally with addition of a conventional plasticizer.

The resulting gastric juice-resistant film-coated pancreatin micropellets are distinguished by a high bulk density, for example in the range from 0.6 g/ml to 0.85 g/ml, which makes it possible to increase the filling weight per capsule and thus the active compound content of each capsule.

The following example is intended to illustrate the invention in greater detail without limiting its scope.

EXAMPLE

120 kg of pancreatin were mixed with 30 kg of polyethylene glycol 4000 in a commercially available mixer and thoroughly moistened with about 20 kg of propan-2-ol.

The mixture was pressed by means of an extruding press (extruder) which was equipped with a piercing die having 0.8 mm internal diameter bores and a cutting device arranged downstream. In this process extrudate fragments having an extrudate length of up to 20 mm were obtained.

Portions of about 15 kg each of the extrudate fragments were broken up in a rounding apparatus (Caleva type) and rounded off to give spherically shaped pellets, a further 300 g of highly liquid paraffin and, depending on the residence time in the rounding apparatus (3-6 min.), approximately a further 300 to 700 g of propan-2-ol being added to each portion.

After drying in a commercially available shelf dryer, about 90% of pancreatin micropellet cores having a diameter of 0.7 to 1.4 mm, graded with a 0.7 mm sieve (sieving of undersize grain <0.7 mm) and a 1.4 mm sieve (sieving of oversize grain >1.4 mm), having a pancrea-

tin content of about 78% were obtained as the product. The bulk density was 0.7 g/ml.

The micropellet cores were then coated in a known manner in a conventional film-coating apparatus with a solution of hydroxypropylmethylcellulose phthalate (type HP55), dibutyl phthalate, highly liquid paraffin and silicone oil (Dimethicone 1000) in acetone. About 90% of gastric juice-resistant pancreatin micropellets, having a diameter in the range from 0.7 to 1.6 mm, graded with a 0.7 mm sieve (sieving of undersize grain <0.7 mm) and a 1.6 mm sieve (sieving of oversize grain >1.6 mm) having a content of about 60% pancreatin, relative to the film-coated micropellets, and a bulk density of 0.8 g/ml were obtained as the product.

The foregoing description and examples have been set forth merely to illustrate the invention and are not intended to be limiting. Since modifications of the disclosed embodiments incorporating the spirit and substance of the invention may occur to persons skilled in the art, the invention should be construed to include everything within the scope of the appended claims and equivalents thereof.

What is claimed is:

1. A pancreatin micropellet core which can be coated with a gastric juice-resistant film, said micropellet core having a pancreatin content of 65-85 wt-% and a bulk density of 0.6 g/ml to 0.85 g/ml; obtained by extruding a mixture consisting essentially of 100 parts by weight pancreatin, from 15 to 50 parts by weight polyethylene glycol 4000 and sufficient lower alcohol to achieve an extrudable consistency through a die having a hole diameter of 0.8 to 1.2 mm to yield extrudates which break by themselves into extrudate fragments of a length suitable for transfer to a rounding apparatus; thereafter rounding the extrudate fragments with the addition of from 1.5 to 5 parts by weight of highly liquid paraffin, the resulting rounded fragments having a spherical to ellipsoidal shape with a minimum diameter in the range from 0.7-1.4 mm, and a particle size distribution in which at least 80% of the pancreatin micropellet cores have a minor axis to major axis ratio in the range from 1:1 to 1:2, and drying the rounded fragments to remove the alcohol.

2. The pancreatin micropellet core according to claim 1, having a pancreatin content of from 75 to 80 wt-%.

3. The pancreatin micropellet core according to claim 1, containing from 20 to 30 parts by weight polyethylene glycol 4000 and from 2 to 3 parts by weight highly liquid paraffin per 100 parts of pancreatin.

4. The pancreatin micropellet core according to claim 1, having a minimum diameter in the range from 0.8 to 1.2 mm.

5. The pancreatin micropellet core according to claim 1 coated with a gastric juice-resistant film.

6. A process for producing pancreatin micropellet cores which can be coated with a gastric juice-resistant film and having a pancreatin content of 65-85 wt-%, said process comprising the steps of:

- a) mixing 100 parts by weight of pancreatin with from 15 to 50 parts by weight of polyethylene glycol 4000 and a sufficient amount of a lower alcohol to achieve an extrudable consistency, to form an extrudable mixture,
- b) pressing said extrudable mixture in an extruding press containing a piercing die having a hole diameter of 0.8-1.2 mm to form extrudates which break

- by themselves into extrudate fragments of a length suitable for transfer to a rounding apparatus, and
- c) transferring the extrudate fragments to a rounding apparatus and breaking up the transferred fragments in said rounding apparatus with the addition of from 1.5 to 5 parts by weight of liquid paraffin and from 1.5 to 10 parts by weight of propan-2-ol, per 100 parts by weight of pancreatin, under conditions which round fracture edges, to form micropellet cores having a spherical to ellipsoidal shape and a particle size distribution in which at least 80% of the particles have a minor axis to major axis ratio in the range from 1:1 to 1:2, and
- d) drying the micropellet cores obtained in step c) at a temperature in the range from 30° to 50° C.
7. The process according to claim 6, wherein said micropellet cores have a pancreatin content of from 75 to 80 wt-%.
8. The process according to claim 6, wherein 100 parts by weight pancreatin are mixed with from 20 to 30 parts by weight polyethylene glycol 4000.
9. The process according to claim 6, wherein in step c) 2-3 parts by weight of liquid paraffin and 2-6 parts by

weight of propan-2-ol are added per 100 parts by weight pancreatin.

10. The process according to claim 6, wherein the extrudate fragments collected from the extruding press have a length of at most 5 cm.

11. The process according to claim 10, wherein the extrudate fragments collected from the extruding press have a length in the range from 0.5 to 3 cm.

12. The process according to claim 6, wherein in step b), the extrudate fragments are divided by a cutting apparatus located after the piercing die before the fragments are transferred to the rounding apparatus.

13. The process according to claim 6, wherein said lower alcohol is propan-2-ol.

14. The process according to claim 13, wherein in step a) from 10 to 30 parts by weight propan-2-ol are admixed per 100 parts by weight pancreatin.

15. The process according to claim 14, wherein in step a) from 15 to 25 parts by weight propan-2-ol are admixed per 100 parts by weight pancreatin.

16. The process according to claim 6, further comprising coating the pancreatin micropellet cores obtained in step c) with a gastric juice-resistant film prior to said drying step.

* * * * *

30

35

40

45

50

55

60

65